



HP

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 5 :  A61K 9/22, 47/38, 47/42		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 92/02209  (43) Date de publication internationale: 20 février 1992 (20.02.92)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR91/00630</p> <p>(22) Date de dépôt international: 30 juillet 1991 (30.07.91)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 90/09752 31 juillet 1990 (31.07.90) FR</p> <p>(71)(72) Déposant et inventeur: AIACHE, Jean-Marc [FR/FR]; 17, rue Maréchal-Gallieni, F-63000 Clermont-Ferrand (FR).</p> <p>(74) Mandataire: WARCOIN, Jacques; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, KR, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.</p>		<p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p><b>(54) Title:</b> METHOD FOR PREPARING A BIOADHESIVE GALENICAL AND GALENICAL THEREBY OBTAINED</p> <p><b>(54) Titre:</b> PROCEDE DE PREPARATION D'UNE FORME GALENIQUE BIO-ADHESIVE ET FORME GALENIQUE AINSI PREPAREE</p> <p><b>(57) Abstract</b></p> <p>A method for preparing a sustained-release bioadhesive galenical, wherein (a) at least a part of the active principles is mixed with an amount of natural proteins which represents at least 50 % by weight of active principle, and with 0.5 - 10 % of a hydrophilic polymer; (b) the mixture obtained in (a) is granulated in the presence of alcohol of about 60° and dried to lower its moisture content of about 3 %; (c) once sized, the granules thereby obtained are mixed with commonly used excipients, particularly fillers, lubricants, flavourings and sweeteners; and (d) the mixture obtained in (c) is compressed to form sustained-release bioadhesive tablets. A galenical having lasting mucosal adhesion properties is also provided.</p> <p><b>(57) Abrégé</b></p> <p>La présente invention concerne un procédé de préparation d'une forme galénique bio-adhésive à libération prolongée, caractérisé en ce que: (a) au moins une partie des principes actifs est mélangée avec une quantité de protéines naturelles représentant au moins 50 % en poids de principe actif, et avec 0,5 à 10 % d'un polymère hydrophile, (b) le mélange obtenu à l'issue de l'étape (a) subit une granulation en présence d'alcool à environ 60°, puis un séchage pour l'amener à un taux d'humidité à environ 3 %, (c) les grains ainsi obtenus, après calibrage, sont mélangés aux excipients usuels de formulation, en particulier des produits de charge, des lubrifiants, des aromatisants, et des édulcorants, (d) le mélange obtenu à l'issue de l'étape (c) subit une compression en vue d'obtenir des comprimés bio-adhésifs à libération prolongée. Elle concerne également une forme galénique présentant des propriétés durables d'adhésivité aux muqueuses.</p>			

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	ES	Espagne	MG	Madagascar
AU	Australie	FI	Finlande	ML	Malí
BB	Barbade	FR	France	MN	Mongolie
BE	Belgique	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BF	Burkina Faso	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BG	Bulgarie	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BJ	Bénin	GR	Grèce	NO	Norvège
BR	Brésil	HU	Hongrie	PL	Pologne
CA	Canada	IT	Italie	RO	Roumanie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	SU+	Union soviétique
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique

+ On ignore encore pour quels Etats de l'ancienne Union soviétique une désignation de l'Union soviétique déploie ses effets.

I

## PROCEDE DE PREPARATION D'UNE FORME GALENIQUE BIO-ADHESIVE ET FORME GALENIQUE AINSI PREPAREE

La présente invention se rapporte à une forme galénique bio-adhésive et à son procédé de préparation. Elle se rapporte notamment à une forme galénique à libération contrôlée, pouvant rester fixée sur toutes les muqueuses, buccale, perlinguale, nasale, vaginale ou rectale pendant une durée prolongée.

L'efficacité thérapeutique d'un médicament est conditionnée par sa biodisponibilité, c'est à dire la proportion de principe actif arrivant dans la circulation générale, et selon quelle cinétique.

10 L'un des buts des formulations galéniques est donc d'obtenir une forme présentant une bonne biodisponibilité, et d'administration aisée pour le patient.

La voie orale constitue une des voies d'abord privilégiée, par son administration commode et son faible coût. Les médicaments ainsi administrés pourront être absorbés tout au long du tractus digestif. Ils 15 subiront de ce fait différentes biodégradations sous l'action des enzymes, des sucs digestifs, ainsi que des variations de pH.

En outre, après absorption au niveau de l'estomac, du duodénum, ou de l'intestin, les principes actifs seront tout d'abord transportés au foie, où ils pourront être métabolisés, ce qui entraîne le plus 20 souvent une inactivation, au moins partielle, des composés. La cinétique de distribution est de plus, difficile à contrôler.

25 L'administration par voie parentérale permet d'éviter cet effet de premier passage hépatique. On obtient un effet rapide, mais fugace, qui impose des injections répétées pour maintenir une concentration active. Il y a donc contraintes pour le patient, et risques d'effets secondaires, en raison des concentrations plasmatiques élevées qui sont atteintes rapidement. Dans le cas de substances pouvant entraîner une accoutumance, comme par exemple les opiacés, le risque de dépendance est accru.

30 Une voie particulièrement intéressante est donc l'administration de produits par la muqueuse buccale, en vue d'une absorption locale à travers l'épithélium. En effet, des conditions favorables à l'absorption médicamenteuse existent au niveau de la cavité buccale :

épithélium pluricellulaire mince, pH faiblement acide et riche vascularisation permettant un passage rapide à travers la muqueuse vers le milieu sanguin. Une concentration sanguine plus élevée que celle obtenue après absorption à un niveau inférieur du tractus gastro-intestinal est souvent observée. Ceci tient au fait que le sang efférent, par les voies maxillaires et sublinguales, se jette dans la veine jugulaire externe, évitant ainsi au principe actif absorbé une bio-transformation rapide par le foie, telle que peuvent subir les molécules absorbées au niveau intestinal. Mais également le principe actif échappe à l'action de la variation de pH des différents niveaux du tube digestif et à celle des enzymes et éventuellement à une complexation avec des substances alimentaires. Il s'agit donc d'une voie alliant la bonne biodisponibilité de la voie parentérale à la facilité d'administration de la voie orale.

L'administration au niveau des autres muqueuses rectales perlinguales, nasales ou vaginales présentera également de bonnes caractéristiques d'absorption, en évitant l'effet de premier passage hépatique. Une action locale, comme par exemple antiseptique, antimycosique, antiinflammatoire, ou astringente, peut également être recherchée, d'où l'intérêt d'une forme apte à rester en place pendant une durée prolongée.

Pour l'administration orale, des formes lyophilisées ont été utilisées. Il s'agit le plus souvent de comprimés pour la voie perlinguale, présentant un délitement rapide lors de la réhydratation par la salive, assurant au principe actif une action rapide mais de courte durée.

Divers problèmes sont posés pour maintenir le plus longtemps possible le principe actif au contact de la muqueuse et pouvoir régler la libération du principe actif à partir de cette forme dans les conditions les plus strictes afin de ne pas provoquer d'absorption massive et de ne pas perturber la vie du patient en lui mettant, dans le cas des formes à absorption buccale, une forme gênante dans la bouche.

De nombreuses formes bioadhésives ont été proposées jusqu'à maintenant, elles étaient toutes basées sur l'utilisation de mélanges de polymères (pectines, dérivés de la cellulose, polycarbophiles) qui sont des polymères visqueux en solution et qui présentent des propriétés d'adhéritivité

se rapprochant des colles. Les formules réalisées présentent généralement une adhésivité mais qui ne dure guère au-delà d'une heure.

C'est pourquoi la présente invention se rapporte à un procédé de préparation d'une forme galénique bio-adhésive à libération prolongée,  
5 caractérisé en ce que :

- a) au moins une partie des principes actifs est mélangée avec une quantité de protéines naturelles représentant au moins 50 % en poids de principe actif, et avec 0,5 à 10% d'un polymère hydrophile,
- b) le mélange obtenu à l'issue de l'étape a, subit une  
10 granulation en présence d'alcool à environ 60°, puis un séchage pour l'amener à un taux d'humidité d'environ 3%,
- c) les grains ainsi obtenus, après calibrage, sont mélangés aux excipients usuels de formulation, en particulier des produits de charge, des lubrifiants, des aromatisants, et des édulcorants,
- 15 d) le mélange obtenu à l'issue de l'étape c, subit une compression en vue d'obtenir des comprimés bio-adhésifs à libération prolongée.

On entend par forme bio-adhésive une forme présentant une capacité d'adhésion aux tissus biologiques, en particulier aux muqueuses. Il  
20 y a formation de liaisons bio-adhésives entre un élément de la forme galénique, en général un polymère, et le mucus recouvrant les membranes, quand il existe de fortes interactions entre les deux surfaces. Il peut s'agir de liaisons de nature physique, mécanique ou chimique.

Dans le procédé selon la présente invention, l'élément  
25 établissant des liaisons avec les tissus est constitué par des protéines naturelles, n'ayant subi aucune modification. Ces protéines naturelles ne présentent pas de toxicité et ont un prix de revient faible.

Ces protéines sont définies par leurs propriétés fonctionnelles, c'est à dire l'ensemble des propriétés non nutritionnelles influençant leur  
30 utilité, à savoir les propriétés physico-chimiques permettant de contribuer à des caractéristiques désirées de la composition dans laquelle elles entrent. Ces propriétés découlent des interactions complexes entre la composition, la structure, la conformation et les propriétés physico-chimiques des protéines entre elles et avec les autres éléments de la composition.

Les propriétés fonctionnelles sont caractéristiques d'une protéine ou d'un mélange de protéines.

Les protéines possèdent une structure macromoléculaire les caractérisant comme un polymère.

5 Les autres propriétés permettant de les retenir comme excipient principal dans le procédé selon la présente invention sont :

- des propriétés d'hydratation : adsorption, gonflement adhésion, viscosité,
- des propriétés dépendantes des interactions protéines/protéines, qui interviennent lors de phénomènes tels que la précipitation, la gélification, et la formation de structure,
- des propriétés de surface : elles possèdent des propriétés émulsionnantes et moussantes.

10 15 Une expression optimale de ces propriétés, en particulier l'aptitude au gonflement, d'adhésivité et la lenteur de désagrégation due à la formation de structure est obtenue pour des teneurs en protéines naturelles représentant au moins de l'ordre de 50 % en poids du ou des principes actifs utilisés. Cette teneur peut être modulée selon le volume de 20 principe actif utilisé, puisque les protéines jouent également un rôle de liant et de diluant. L'augmentation du pourcentage de protéines permet d'accroître les possibilités de captation d'eau. Le rapport principe actif/protéines dépend de la teneur en principe actif du comprimé, elle-même fonction de la dose nécessaire pour obtenir une activité 25 pharmacologique. Ce rapport peut donc varier dans des proportions très importantes.

30 Une petite quantité d'un polymère hydrophile, de l'ordre de 0,5 à 10%, permet de renforcer ces propriétés fonctionnelles grâce à ses propriétés gélifiantes. La quantité utilisée sera fonction de la vitesse de prise du pouvoir adhésif désirée. On utilisera de préférence une quantité de polymère de l'ordre de 5%. Ce polymère pourra être un polymère organique, par exemple une gomme arabique, gomme adragante, gomme guar, caroube, amidon, acide alginique et alginates, carraghénates, agar

agar, des dérivés de la cellulose comme la méthyl cellulose, éthylhydroxyéthylcellulose, carboxyméthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, Avicel RC 581, gomme xanthane ou gélatine.

5 Selon le type de la proportion utilisée, la vitesse et l'intensité de la bioadhésion peuvent être modulées. De plus le polymère donne aux protéines une meilleure aptitude à la compression et renforce la cohésion du comprimé en favorisant l'hydratation du milieu protéique.

Selon l'un des aspects préférés de la présente invention, on utilise de l'hydroxypropylméthylcellulose (ou HPMC).

10 De manière préférée, la quantité de protéines naturelles introduites à l'étape a) représente 50 à 150 % en poids des principes actifs, mais il est bien entendu que l'homme du métier peut augmenter ce pourcentage selon des paramètres qu'il sera à même de déterminer.

15 Une granulation humide est effectuée en présence d'alcool à environ 60°. Il est important que le titre d'alcool ne soit pas trop élevé, afin de ne pas dénaturer les protéines naturelles et de maintenir leurs propriétés de bio-adhésivité. Un degré alcoolique très supérieur à 60° entraînerait la coupure des ponts intramoléculaires et la modification des propriétés électrophorétiques, se traduisant par une perte de bio-adhésivité.

20 Selon les conditions de granulation et de séchage (étuve ou lit d'air fluidisé par exemple), on obtient des grains de différentes granulométries. On préférera un séchage à l'étuve à 45°C.

25 Un calibrage permet de récupérer les grains ayant le diamètre approprié en fonction de la cinétique de libération ultérieure souhaitée. En effet, on constate que la libération du principe actif est ralentie pour des grains ayant un diamètre moyen supérieur à 1 mm.

30 Les excipients usuels de compression peuvent comprendre des produits de charge et des lubrifiants, comme le talc, l'amidon de maïs, les stearates. En particulier, une quantité d'amidon de maïs, inférieure ou égale à 5% va renforcer la dureté du comprimé et éviter son délitement précoce. La nature de l'excipient additionné aux protéines permet d'augmenter la force d'adhésion. On observe un renforcement mutuel des propriétés d'adhésivité des différents constituants choisis parmi les protéines, l'amidon et la cellulose, et des propriétés gélifiantes.

Dans le cas de comprimés destinés à la voie buccale, on adjoindra à la composition des aromatisants (par exemple pulvescence menthe) et des édulcorants (comme l'aspartam) destinés à rendre l'administration plus agréable et à masquer éventuellement le goût des principes actifs.

Les grains sont mélangés avec les excipients, en général au mélangeur Turbula®, puis soumis à une compression pour obtenir des comprimés bio-adhésifs, qui libéreront progressivement le principe actif.

Selon un des aspects de l'invention, la totalité des principes actifs est introduite lors de la première étape de la préparation. On observera alors un temps de latence avant le début de la libération des principes actifs.

Selon un autre aspect de l'invention, une quantité résiduelle de principe actif, correspondant à 5 à 10% en poids du total des principes actifs entrant dans la formule, est ajoutée, sous forme non granulée, avant la compression. Dès l'humidification de la forme, cette fraction de principe actif pourra être libérée rapidement et jouera le rôle d'amorce en réduisant le temps de latence de l'activité thérapeutique, alors que des comprimés à double couche ne sont pas envisageables pour conserver les propriétés bio-adhésives.

Les protéines naturelles utilisées peuvent être des protéines extraites du soja.

Les protéines naturelles utilisées peuvent être des protéines du lait, ou concentrés protéiques laitiers.

Les concentrés protéiques de lait sont des poudres obtenues à partir du lait cru pasteurisé à l'exclusion de tout autre ingrédient. Selon les techniques mises en oeuvre, la fraction caséine, les protéines totales de lait ou les protéines du lactosérum peuvent être récupérées. Les techniques d'obtention font appel soit à des procédés purement physiques, filtration sur gel et ultrafiltration, soit à des procédés de thermocoagulation.

Selon la fraction protéique qui est récupérée, on distingue :

- les concentrés protéiques de caséine

Ils sont obtenus par insolubilisation de la caséine à son point isoélectrique. Le coagulum obtenu est ensuite lavé longuement puis séché conduisant à l'obtention d'une poudre ne renfermant que la caséine comme élément protéique. Le coagulum peut aussi être solubilisé par un alcali, 5 après neutralisation des concentrés protéiques solubles, les caséinates sont obtenus.

- les concentrés de protéines totales de lait

Les protéines totales de lait sont récupérées à partir du lait écrémé après ultrafiltration.

10 Cette technique permet de concentrer sélectivement en les séparant des glucides et des minéraux solubles du lait. Les protéines ainsi recueillies sont à l'état natif, sans dénaturation ni modification importante.

- les concentrés protéiques de lactosérum

15 Le lactosérum ou petit lait est le sous produit de la fabrication des fromages et de la caséine. Après coagulation enzymatique pour la fabrication des fromages, le lactosérum est le résidu liquide de couleur jaune vert obtenu par séparation. Il peut être assimilé à une solution diluée de sels minéraux, de lactose et de protéines de grande qualité nutritionnelle. La concentration du lactosérum est réalisée par 20 ultrafiltration, chromatographie par échange d'ions ou par précipitation thermique.

25 Quelle que soit la technique utilisée, on aboutit à une poudre blanche à jaunâtre, plus ou moins agglutinée, à odeur caractéristique de lait, renfermant, outre une fraction protéique, du lactose, des matières grasses et des sels minéraux en quantités définies et variables selon le type de produit. Parmi les minéraux, le calcium et le phosphore sont les plus importants du lait. Lors de la concentration par ultrafiltration, ces minéraux sont concentrés avec les protéines.

30 On peut utiliser un seul type de protéines, ou un mélange. Les meilleurs résultats sont obtenus avec les concentrés des protéines totales du lait, qui permettent de réaliser sans difficulté une granulation et une compression.

L'utilisation de protéines de lait rend inutile l'addition de lactose avant la compression.

On peut utiliser un mélange de concentrés protéiques de lactosérum en faible pourcentage avec des concentrés de protéines totales.

Selon un des aspects préférés de l'invention, on utilise du Prosobel, en particulier du Prosobel L85<sup>®</sup> qui donne un comprimé possédant 5 un temps de désagrégation lent (inférieur à celui obtenu par exemple avec du Prosobel L60<sup>®</sup>), et un gonflement important.

La mise en oeuvre de ce procédé permet d'obtenir une forme galénique présentant des propriétés durables d'adhésivité aux muqueuses, caractérisée en ce qu'elle comporte outre les principes actifs, des protéines 10 naturelles à une teneur représentant au moins 50% en poids des principes actifs, un polymère hydrophile, et des excipients usuels permettant la stabilisation de la formulation.

De préférence, la teneur en protéines naturelles est comprise entre environ 50 % et 150 % en poids des principes actifs.

15 En effet les protéines, en particulier les concentrés protéiques de lait, forment un réseau après granulation humide et compression permettant l'obtention d'une forme dont le délitement et le comportement sont fonction de la nature et de la proportion des protéines mises en jeu. En présence d'eau, les protéines forment un gel et gonflent progressivement. La couche supérieure du comprimé s'hydrate rapidement et les interactions qui en découlent forment une barrière gélifiée s'opposant à la 20 pénétration de l'eau, et permettant l'établissement de liaisons entre les protéines et la muqueuse, par exemple des liaisons de type Van der Waals.

Cette bioadhésivité, instantanée, résulte de l'hydratation du 25 polymère entraînant la séparation des longues chaînes, les molécules du polymère pouvant alors s'apparier,

- avec les molécules de la muqueuse (glycoprotéines),
- avec d'autres molécules du polymère lui-même pour former des liaisons cohésives.

30 La forme galénique peut se présenter sous forme de comprimés ronds d'environ 8 mm de diamètre et 2 à 3 mm d'épaisseur.

Elle peut également se présenter sous forme de comprimés hémiconvexes qui épousent la forme du sillon maxillo-gingival ou encore de la cavité qui est située sous la langue.

En effet, selon l'un des aspects de l'invention, cette forme galénique est caractérisée en ce qu'elle est apte à rester appliquée sur la muqueuse buccale pendant au moins 10 mn, et pour une durée qui peut atteindre 12 heures.

Pour une administration au niveau de la muqueuse buccale, le comprimé peut être mis en le tenant sur le bout du doigt entre la lèvre inférieure et la gencive, en lui appliquant une légère force manuelle. Après un temps de latence assez court, le comprimé se colle et ne bouge plus. Il est possible de parler et même de s'alimenter sans inconvenient.

L'invention fournit donc une forme de fabrication facile et peu coûteuse, permettant d'éviter l'effet de premier passage hépatique. Elle évite les prises répétées, puisqu'il s'agit d'une forme à libération prolongée bioadhésive. Elle préserve l'indépendance et l'autonomie du malade, d'où un intérêt psychologique évident, puisqu'elle peut être prescrite en dehors du milieu hospitalier. Les effets secondaires sont réduits.

Dans le cas de principes actifs morphiniques, l'absorption qui s'effectue également en faible partie au niveau du tractus digestif à cause de la sécrétion salivaire, produit des métabolites comme la 6-glucuronide-morphine, qui est 1,5 fois plus puissant.

Selon un autre aspect de l'invention, la forme galénique est caractérisée en ce qu'elle est apte à rester appliquée sur la muqueuse perlinguale, nasale, rectale ou vaginale, pour une durée au moins égale à 10 mn, et pouvant atteindre 12 heures.

Les exemples qui suivent sont destinés à illustrer l'invention sans aucunement en limiter la portée.

La Figure 1 représente les cinétiques des pourcentages dissous à la palette pour des comprimés dosés à 50 mg (MCB50) et 60 mg (MCB60) de sulfate de morphine.

EXEMPLE 1 : PREPARATION DE COMPRIMES MUCO ADHESIFS DOSES  
A 50 mg DE MORPHINE

Morphine (50mg)

5	- Principe actif : morphine sulfate	50,00 mg	38,46 %
	- Prosobel L85®	55,00 mg	42,30 %
	- HPMC 15 000	6,50 mg	5,00 %
	- Amidon de maïs	6,50 mg	5,00 %
	- Arôme pulvescence menthe	5,00 mg	3,84 %
10	- Aspartam	5,00 mg	3,84 %
	- Talc	1,00 mg	0,76 %
	- Stéarate de magnésium	1,00 mg	0,76 %
			130,00 mg

15

Les excipients comprenant la totalité des protéines entrant dans la composition plus la moitié du pourcentage de l'arôme et de l'édulcorant sont tamisés sur un tamis de 0,8 mm. Ils sont ensuite mélangés avec le principe actif, au mélangeur Turbula®, pendant 10 minutes. Le mélange subit un mouillage au mélangeur planétaire, avec une solution alcoolique à 60°. Puis on procède à une granulation sur un granulateur oscillant, ayant une grille de 1,6 mm. Le grain obtenu est séché à l'étuve à 45°C pendant 8 heures, de manière à obtenir un taux d'humidité d'environ 3%. Après calibrage sur une grille de 1 mm, le grain obtenu est mélangé avec les lubrifiants et le reste de l'arôme et de l'édulcorant, pendant 10 minutes au turbula. La compression est réalisée sur une machine rotative de type Frogerais, avec des poinçons de 8 mm de diamètre. L'épaisseur des comprimés est de 2 mm.

30    EXEMPLE 2 : PREPARATION DE COMPRIMES DE MORPHINE DOSES  
A 60 mg

**Morphine (60 mg)**

- Principe actif : morphine sulfate	60,00 mg	42,85 %
- Prosobel L85 <sup>R</sup>	55,00 mg	39,28 %
- HPMC 15 000	6,50 mg	4,61 %
- Amidon de maïs	6,50 mg	4,61 %
- Aspartam	5,00 mg	3,57 %
- Arôme pulvescence menthe	5,00 mg	3,57 %
- Talc	1,00 mg	0,71 %
- Stéarate de magnésium	<u>1,00 mg</u>	0,71 %
10	140,00 mg	

10

Les comprimés sont préparés selon un protocole analogue à celui de l'exemple 1.

15

**EXEMPLE 3 :**

<b>Buprénorphine</b>		
- Buprénorphine	0,30 mg	0,21 %
20 - Lactose Codex	39,70 mg	28,36 %
- HPMC 15 000	13,00 mg	9,29 %
- Amidon de maïs	13,00 mg	9,29 %
- Prosobel L85 <sup>R</sup>	62,00 mg	44,29 %
- Arôme pulvescence menthe	5,00 mg	3,57 %
25 - Aspartam	5,00 mg	3,57 %
- Talc	1,00 mg	0,71 %
- Stéarate de magnésium	<u>1,00 mg</u>	0,71 %
30	140,00 mg	

30

Les comprimés sont préparés selon un protocole analogue à celui de l'exemple 1.

35

EXEMPLE 4 : PREPARATION DE COMPRIMES AVEC UN PRINCIPE ACTIF  
ANTISPASMODIQUE

**Phloroglucinol**

5	- Principe actif : phloroglucinol	80,00 mg	50,00 %
	- HPMC 15 000	6,50 mg	4,10 %
	- Amidon de maïs	6,50 mg	4,10 %
	- Prosobel L85 <sup>R</sup>	55,00 mg	34,37 %
	- Arôme pulvescence menthe	5,00 mg	3,12 %
10	- Aspartam	5,00 mg	3,12 %
	- Stéarate de magnésium	1,00 mg	0,62 %
	- Talc	<u>1,00 mg</u>	<u>0,62 %</u>
			160,00 mg

15

Les comprimés sont préparés selon un protocole analogue à celui de l'exemple 1.

EXEMPLE 5 : PREPARATION DE COMPRIMES CONTENANT UN  
PRINCIPE ACTIF ANTIASTHMATIQUE

**Salbutamol à 4 mg**

20	- Principe actif : salbutamol sulfate	4,00 mg	2,86 %
	- Lactose Codex	56,00 mg	40,00 %
25	- HPMC 15 000	6,50 mg	4,64 %
	- Amidon de maïs	6,50 mg	4,64 %
	- Prosobel L85 <sup>R</sup>	55,00 mg	39,28 %
	- Arôme pulvescence menthe	5,00 mg	3,57 %
	- Aspartam	5,00 mg	3,57 %
30	- Talc	1,00 mg	0,71 %
	- Stéarate de magnésium	<u>1,00 mg</u>	<u>0,71 %</u>

140,00 mg

35

	<b>Salbutamol à 8 mg</b>		
	- Principe actif : salbutamol sulfate	8,00 mg	9,09 %
	- HPMC 15 000	6,50 mg	7,38 %
	- Amidon de maïs	6,50 mg	7,38 %
5	- Prosobel L85 <sup>R</sup>	55,00 mg	62,50 %
	- Arôme pulvescence menthe	5,00 mg	5,68 %
	- Aspartam	5,00 mg	5,68 %
	- Talc	1,00 mg	1,13 %
	- Stéarate de magnésium	<u>1,00 mg</u>	<u>1,13 %</u>
10		88,00 mg	

Les comprimés sont préparés selon un protocole analogue à celui de l'exemple 1.

15

#### EXEMPLE 6 : LIBERATION DU PRINCIPE ACTIF IN VITRO

Les comprimés obtenus possèdent un poids moyen de 0,132 g, une dureté voisine de 0,61 Newton, et un temps de délitément supérieur à 20 4 heures. La cinétique des pourcentages dissous pour des comprimés dosés à respectivement à 50 et à 60 mg de morphine est représentée sur la figure 1. Cette cinétique est réalisée sur l'appareil de dissolution à palettes tournantes (type Pharmacopée) à un pH de 4,5 et à 60 tours par minute. Après dosage des prélèvements en HPLC, on constate que le pourcentage 25 dissous au bout de 8 heures est de 100 % dans les deux cas.

#### EXEMPLE 7 : RESULTATS DES ESSAIS CLINIQUES ET PHARMACO CINETIQUES

30 Ces essais ont été réalisés en utilisant des comprimés préparés selon l'exemple 1.

35

\* Etudes cliniques :

Des essais cliniques préliminaires ont été réalisés sur des malades post-opérés portant sur l'interrogatoire du malade, sur l'activité, la rapidité et la durée de l'action, enfin sur l'acceptabilité de la forme.

5 Ces études ont montré que la forme était bien acceptée car le goût était noté agréable, surprenant et nouveau par rapport aux médicaments classiques.

L'analgésie débutait environ 1/4 heure après la prise du médicament et durait 8 heures. Cette forme paraissait être bien tolérée  
10 par les malades et aucun effet secondaire sévère n'a été révélé.

\* Etudes pharmacocinétique :

Réalisée sur des malades, elle donne les taux plasmatiques suivants. Une échelle visuelle de la douleur établie par les malades montre  
15 que l'analgésie peut durer jusqu'à 18 h après la prise du médicament.

Taux plasmatiques

	Nº sujet	Dose administrée	Tmax (h)	Cmax (ng/ml)
20	1	50 mg	4	24,10
	2	50 mg	3,75	11,31
	3	50 mg	2	34,97
	4	50 mg	4	27,9
	5	30 mg	2,66	9,10
	6	50 mg	4	20,00
	7	2 x 30 mg	4	20,04
	8	30 mg	4	4,45
	9	30 mg	4	8,21
	10	50 mg	2	5,39

Aucun effet secondaire sévère n'a été révélé.  
35

REVENDICATIONS

1) Procédé de préparation d'une forme galénique bio-adhésive à libération prolongée, caractérisé en ce que :

5 a) au moins une partie des principes actifs est mélangée avec une quantité de protéines naturelles représentant au moins 50 % en poids de principe actif, et avec 0,5 à 10% d'un polymère hydrophile,

b) le mélange obtenu à l'issue de l'étape a, subit une granulation en présence d'alcool à environ 60°, puis un séchage pour 10 l'amener à un taux d'humidité d'environ 3%,

c) les grains ainsi obtenus, après calibrage, sont mélangés aux excipients usuels de formulation, en particulier des produits de charge, des lubrifiants, des aromatisants, et des édulcorants,

d) le mélange obtenu à l'issue de l'étape c, subit une compression en vue d'obtenir des comprimés bio-adhésifs à libération prolongée.

15 2) Procédé de préparation d'une forme galénique selon la revendication 1, caractérisé en ce que la totalité des principes actifs est introduite à l'étape a.

20 3) Procédé de préparation d'une forme galénique selon la revendication 1, caractérisé en ce que, on ajoute une quantité résiduelle de principe actif, correspondant à 5 à 10% du poids de principe actif total, sous forme non granulée, au cours de l'étape c.

25 4) Procédé de préparation d'une forme galénique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la quantité de protéines naturelles introduite à l'étape a) représente 50 à 150 % en poids du principe actif.

30 5) Procédé de préparation d'une forme galénique selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que, les produits de charge comprennent de l'amidon de maïs.

6) Procédé de préparation d'une forme galénique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le polymère hydrophile est un polymère organique dérivé de cellulose, en particulier de l'hydroxypropylméthylcellulose.

7) Procédé de préparation d'une forme galénique selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que les protéines naturelles sont des protéines de soja.

5 8) Procédé de préparation d'une forme galénique selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que les protéines naturelles sont des protéines du lait.

9) Procédé de préparation d'une forme galénique selon la revendication 8, caractérisé en ce que les protéines naturelles sont du Prosobel L85<sup>R</sup>.

10 10) Forme galénique présentant des propriétés durables d'adhésivité aux muqueuses, obtenue par la mise en oeuvre du procédé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle comporte outre les principes actifs, des protéines naturelles à une teneur représentant au moins 50% en poids des principes actifs, un polymère hydrophile, 15 et des excipients usuels permettant la stabilisation de la formulation.

11) Forme galénique selon la revendication 9, caractérisée en ce que la teneur en protéines naturelles est comprise entre 50 % et 150 % en poids des principes actifs.

20 12) Forme galénique selon l'une des revendications 10 et 11, caractérisée en ce qu'il s'agit d'un comprimé bio-adhésif à libération prolongée.

13) Forme galénique selon l'une des revendications 10 à 12, caractérisée en ce qu'il s'agit d'un comprimé d'environ 8 mm de diamètre et de 2 à 3 mm d'épaisseur.

25 14) Forme galénique selon l'une des revendications 10 à 13, caractérisée en ce qu'elle est apte à rester appliquée sur la muqueuse buccale, perlinguale, nasale, rectale ou vaginale.

1/1

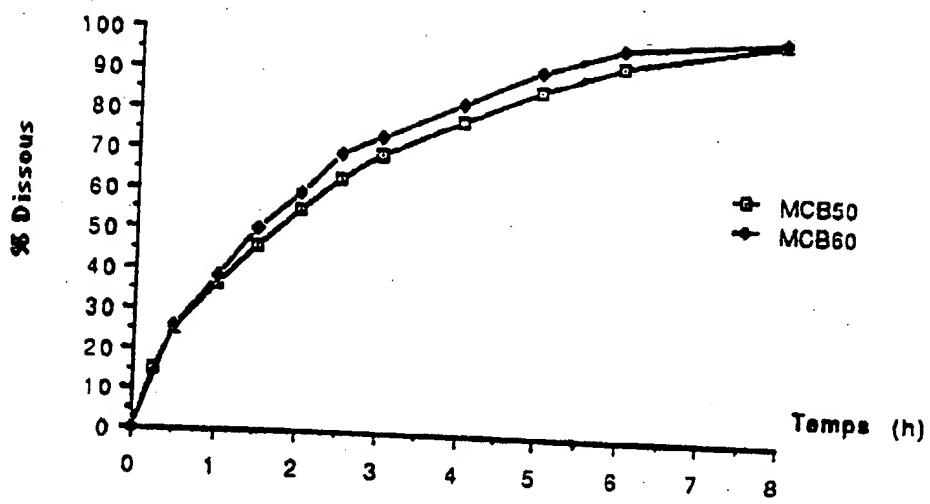


Figure 1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 91/00630

## I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) \*

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl. A 61 K 9/22 A 61 K 47/38 A 61 K 47/42

## II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ?

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl. <sup>5</sup>	A 61 K

Documentation Searched other than Minimum Documentation  
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched \*

## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT\*

Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	US,A,3133862 (WERSHAW AND KUEHNS) 19 May 1964, see page 3, lines 42-64; claims 1,2,3 -----	1,6,9, 10
A	EP,A,0306454 (WARNER LAMBERT CO.) 08 March 1989, see page 3, lines 45-51 -----	1

\* Special categories of cited documents: <sup>10</sup>

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

## IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report
05 October 1991 (05.10.91)	23 October 1991 (23.10.91)
International Searching Authority <b>EUROPEAN PATENT OFFICE</b>	Signature of Authorized Officer

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9100630

SA 50218

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 17/10/91  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A- 3133862		None	
EP-A- 0306454	08-03-89	US-A- 4915948	10-04-90
		AU-A- 2005988	02-03-89
		JP-A- 1096117	14-04-89

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale

PCT/FR 91/00630

## I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

Int.C1.5 A 61 K 9/22 A 61 K 47/38 A 61 K 47/42

## II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée<sup>8</sup>

Système de classification	Symboles de classification
Int.C1.5	A 61 K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté<sup>9</sup>

## III. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS<sup>10</sup>

Catégorie <sup>11</sup>	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, <sup>12</sup> des passages pertinents <sup>13</sup>	No. des revendications visées <sup>14</sup>
X	US,A,3133862 (WERSHAW AND KUEHNS) 19 mai 1964, voir page 3, lignes 42-64; revendications 1,2,3 ----	1,6,9, 10
A	EP,A,0306454 (WARNER LAMBERT CO.) 8 mars 1989, voir page 3, lignes 45-51 -----	1

\* Catégories spéciales de documents cités:<sup>11</sup>

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter en doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.
- "A" document qui fait partie de la même famille de brevets

## IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

05-10-1991

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale:

23 OCT 1991

Administration chargée de la recherche internationale

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé

MISS T. TAZELAAR

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9100630  
SA 50218

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 17/10/91  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A- 3133862		AUCUN	
EP-A- 0306454	08-03-89	US-A- 4915948 AU-A- 2005988 JP-A- 1096117	10-04-90 02-03-89 14-04-89

EPO FORM 10072

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

THIS PAGE BLANK (USPTO)